

گزارش یک مورد مونوزومی کروموزوم ۲۱

دکتر محمدحسین داعی باریزی، دکتر محمدحسن کریمی نژاد^۱ و دکتر مؤژان قربانان فرد^۲

خلاصه

مونوزومی ۲۱، اختلال کروموزومی نسبتاً نادر با دو فرم هم‌گون (کامل) یا موزائیسیم (ناکامل) می‌باشد. فرم هم‌گون بیماری بسیار نادر است و با علایم اصلی تأخیر رشد داخل رحمی، تأخیر رشد بعد از تولد، تغییرات کرانیوفاسیال و اسکلتی و درجات مختلفی از تأخیر پسیکوموتور مشخص می‌شود. در این گزارش کودک ۸ ساله‌ای معرفی می‌گردد که به دلیل تب و سرفه به بخش کودکان بیمارستان شماره ۱ دانشگاه علوم پزشکی کرمان مراجعه نموده و با توجه به معاینات بالینی و رادیوگرافی قفسه صدری با تشخیص پنومونی بستری گردید. در معاینه علایم دیگری چون کمی وزن، کوتاهی قد، میکروسفالی، پل بینی پهن، هیپر تلوریسم، چشم‌های بزرگ و برجسته، گوش‌های بزرگ و غیرطبیعی، گردن بلند و جلو آمده، قفسه سینه باریک، کج بودن انگشتان ۴ و ۵ در هر دو اندام تحتانی و تأخیر خفیف تکامل مغزی مشاهده شد و پس از مطالعه سیتوژنتیک، مونوزومی ۲۱ با فرم موزائیک تأیید شد.

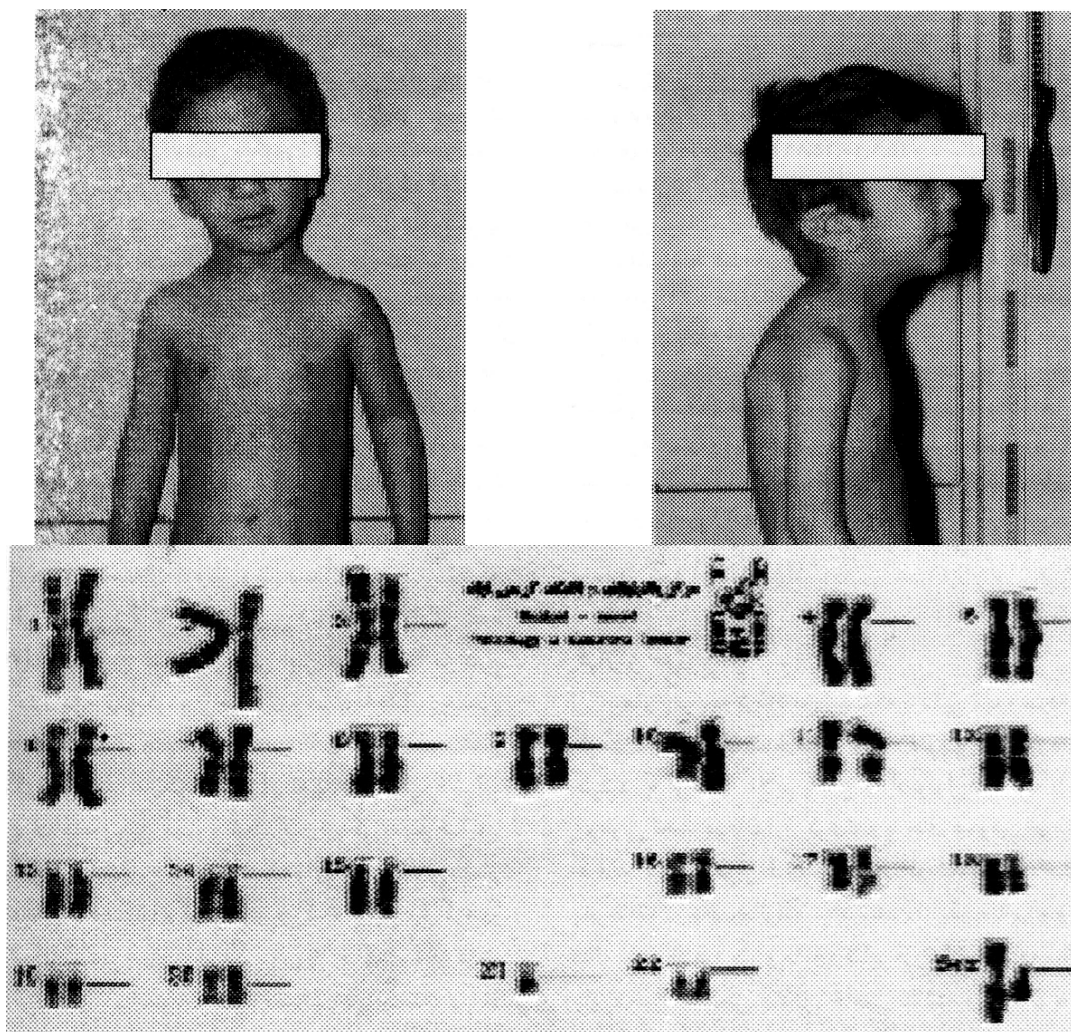
واژه‌های کلیدی: اختلال کروموزومی، مونوزومی ۲۱، سیتوژنتیک

مقدمه

مونوزومی ۲۱، اختلال کروموزومی نسبتاً نادر می‌باشد که به هر دو فرم هم‌گون (کامل) و موزائیسیم (ناکامل) گزارش شده است (۲۳). مهمترین علایم بالینی این سندرم که در فرم هم‌گون مشاهده می‌گردد، اختلال رشد داخل رحمی (intrauterine growth retardation=IUGR)، FTT (متشر وزن کم، کوتاهی قد، میکروسفالی)، تغییرات کرانیوفاسیال مشخص، قاعده بینی پهن، شکاف پلکی سر پایین (آنتی مونگلوئید)، بینی بزرگ، دهان با نمای دهان ماهی، کام گنبدی (Higharch palate)، گوش‌های بزرگ و پایین قرار گرفته، تغییرات اسکلتی، من جمله ارتروگریپوزیس مانند محدودیت حرکت و قرارگیری نامناسب مفاصل، تغییراتی در انگشتان دست و پا و همچنین درجات مختلفی از تأخیر پسیکوموتور می‌باشد (۱۹، ۱۷، ۹). در فرم موزائیسیم که از شیوع بیشتری برخوردار است، برخی از علایم فرم هم‌گون با شدت‌های متفاوت دیده می‌شود (۱۷، ۱۱، ۸).

گزارش مورد

بیمار پسر بچه ۸ ساله‌ای است که به دلیل تب و سرفه در بخش کودکان بیمارستان شماره ۱ دانشگاه علوم پزشکی کرمان بستری گردید. با توجه به علائم بالینی و رادیولوژیکی، ریه با تشخیص پنومونی تحت درمان قرار گرفت و با حال عمومی خوب مرخص گردید. بیمار آخرین فرزند ازدواج خویشاوندی (دخترخاله و پسرخاله) در یک خانواده سه فرزندی از پدر ۴۰ ساله و مادر ۳۸ ساله بود و ظاهراً پدر و مادر و سایر فرزندان خانواده سالم بودند. مادر، حین حاملگی مشکل خاصی نداشته و زایمان به موقع و وزن هنگام تولد فرزند ۲۷۰۰ گرم گزارش شده است.



شکل ۳: کاریوتایپ مربوط به کودک ۸ ساله با مونوزومی کروموزوم ۲۱

سابقه لارنگومالاسی، VSD کوچک و فتق نافی در اوایل دوران شیرخوارگی در بیمار ذکر شده است که همه آنها بر طرف شده‌اند. از نظر تکاملی، به جز تأخیر در شروع تکلم (حدود ۴ سالگی) مشکل دیگری ذکر نشده است. در معاینه، وزن ۱۸ کیلوگرم، قد ۱۱۶ سانتی‌متر، دور سر ۴۵ سانتی‌متر (با Z-Score به ترتیب ۳-، ۲/۲- و ۶-)، پل بینی پهن، هیپرتلوریسم، چشم‌های بزرگ و کمی برجسته با وضعیت آنتی‌مونگلوئید، گوش‌های بزرگ و غیرطبیعی ولی در محل طبیعی، پیشانی بلند، استخوان پس‌سری برجسته، دندان‌های کوچک، کام گود، گردن بلند و جلو آمده، استرنوم کوتاه، قفسه‌صدری باریک، اسکولیوز خفیف، دست‌ها و انگشتان بلند، کج‌بودن انگشتان چهارم و پنجم در هر دو اندام تحتانی (clinodactyly) و تأخیر خفیف تکامل مغزی جلب توجه می‌کرد (شکل ۲ و ۱). در مطالعه سیتوژنتیک، کشت لنفوسیت‌های خون محیطی و بررسی تعداد قابل توجه متافاز، موزائیسم xx/45/xx-21، ۵٪ سلول‌ها فاقد کروموزوم ۲۱ بودند و موزومومی ناکامل ۲۱ تأیید گردید. چون این نوع موزائیسم بعد از تشکیل تخم (زیگوت) بوجود می‌آید، احتمال این که در بافت‌های دیگر تعداد سلول‌های فاقد کروموزوم ۲۱ بیشتر باشد وجود دارد و تأیید آن مستلزم کشت بافت‌های مختلف از قبیل پوست، گوناد و عضله و بررسی ساختار کروموزومی آنها است. نمونه‌ای از متافازهای فاقد کروموزوم ۲۱ در شکل ۳ مشاهده می‌شود.

بحث

مونوزومی ۲۱، اختلال کروموزومی نسبتاً نادری می‌باشد که به دو فرم هم‌گون و موزائیسم گزارش شده است. فرم هموزون بیماری بسیار نادر است (۱۹،۱۵،۱۰،۹،۵) و تا سال ۱۹۹۲ تنها ۱۰ مورد از آن گزارش شده است (۲۳). البته شیوع دقیق این فرم هنوز مورد سؤال می‌باشد. چرا که در مطالعات انجام شده بر روی رویان‌های سقط شده در جریان سقط‌های خود به خودی، مونوزومی ۲۱ به صورت منفرد یا همراه سایر ناهنجاری‌های کروموزومی دیده شده است (۱۸،۱۴). شاید نادر بودن نوع هم‌گون این بیماری به علت مرگ زودرس رویان مبتلا در اوایل حاملگی باشد (۹). هم‌چنین در مواردی از بیماری که سال‌ها قبل با روش‌های اولیه مورد بررسی قرار گرفته بود و مونوزومی ۲۱ تشخیص داده شده و به ثبت رسیده بود، علی‌رغم فنوتیپ منطبق بر مونوزومی ۲۱، در بررسی مجدد اختلالات دیگری چون جابجایی (translocation) کروموزوم ۲۱ و سایر کروموزوم‌های جنسی و غیرجنسی مشاهده شده‌اند (۱۲،۱۰). در این میان استفاده از تکنیک (Fluorescence in situ hybridization) FISH نتایج دقیق‌تری ارائه نموده به طوری که با این روش کوچک‌ترین تغییر در الگوی کروموزومی قابل تشخیص می‌باشد. در نتیجه برای تأیید انواع کامل از ناکامل این سندرم از این روش استفاده می‌شود (۲۳). در فرم هم‌گون مونوزومی ۲۱، در تمامی کروموزوم‌های بدن (از جمله کشت لنفوسیت‌های خون محیطی و سلول‌های فیرو بلاستیک پوستی) کاریوتایپ به صورت ۲۱-، ۴۵XX و یا ۲۱-، ۴۵Xy می‌باشد.

انواع موزائیسم بیماری بسیار متنوع می‌باشند و به صورت درصد متغیری از مونوزومی ۲۱ در سلول‌های بدن تعریف می‌گردد (۱۷،۱۱،۸،۷). به نظر می‌رسد هر چه درصد نقص کروموزومی بیشتر باشد، فنوتیپ بیمار نیز بیشتر اختلال دارد. مونوزومی ۲۱ چه در فرم کامل و چه در فرم ناکامل خود می‌تواند به صورت نقص کروموزومی منفرد (۹) و یا به همراه سایر اختلالات کروموزومی مانند کمپلکس موزائیسم مونوزومی/تریزومی با ساختار ۲۱-، ۴۶XX و فنوتیپ منطبق بر مونوزومی ۲۱ (۱۶)، همراه با کمبود قسمتی از کروموزوم (Deletion) (۱) و یا همراه با شکل ناکامل تریزومی ۱۳ (۲۰) بروز نماید.

همچنین گزارش‌هایی از همراهی این اختلال ژنتیکی بایماری‌هایی چون لوسمی حاد غیر لنفوسیتیک و لوسمی میلو بلاستیک حاد در کلاس FAB2M (۳)، سندرم LIC (Letrodactyly, letodermal, dysplasia, cleft lip and cleft palate) (۱۳)، لنفوم به دنبال دریافت پیوند (۴)، هموفیلی کلاسیک (۲) و بیماری والدنستروم (Waldenstrom) (۲۲) به تنهایی یا با سایر اختلالات کروموزومی در دست می‌باشد. در اغلب فرم‌های هم‌گون و موزائیک بیماری هم‌چون بیمار مورد گزارش، فنوتیپ و کاریوتایپ والدین طبیعی بوده و هیچ‌گونه اختلال ژنتیکی مشابه و یا دیگر اختلالات کروموزومی در سایر افراد خانواده گزارش نشده است. البته برخی موارد اشکال کروموزومی در کاریوتایپ مادر (۲۰) و یا تغییراتی در سایر افراد خانواده گزارش شده است (۵). علائم بالینی مونوزومی ۲۱ در فرم هموژن در جدول آورده شده است. در این جدول علائم بالینی در بیمار ما با این علائم مقایسه شده‌اند.

جدول ۱: مقایسه علائم شایع فرم کامل مونوزومی ۲۱ با بیمار مورد گزارش

علائم اصلی بیماری در فرم هم‌گون (کامل)	بیمار ما (موزائیک)	ملاحظات
تاخیر رشد داخل رحمی (IUGR)	±	
تاخیر رشد (FTT) کاهش وزن کوتاهی قد میکروسفالی	+	
تغییر شکل‌های کرانیو فاسیال قاعده بینی پهن وضعیت آنتی مونگلوئید چشم‌ها بینی بزرگ دهان با نمای دهان ماهی کام گود (Higharch palate) شکاف کام و لب چانه کوچک (میکروگنثیا) گوش‌های بزرگ و پایین قرار گرفته	+	گوش‌های بزرگ و بدشکل ولی در محل طبیعی (در بیمار ما)
تغییرات مشابه با آرتروگریوزیس محدودیت حرکت مفاصل قرارگیری نامناسب انگشتان دست و پا قرارگیری نامناسب مفاصل	-	تنها در انگشتان چهار و پنج هر دو اندام تحتانی (در بیمار ما)
آرنجی کورپوس کالوزوم	؟	
تاخیر پس‌یکوموتور	+	تغییر خفیف در تکامل مغزی

CT Scan * حجمه در بیمار ما انجام نشده است.

در مبتلایان به مونوزومی ۲۱ مشکلات متعدد قلبی از جمله PS, ASD, VSD و... گزارش شده است (۹، ۱۰، ۱۷). بیمار ما نیز در بدو شیرخوارگی مبتلا به VSD با اندازه کوچک بوده است که خودبه‌خود بهبود یافته است. همچنین مورد اخیر دارای علائمی است که به صورت پراکنده در گزارشات مختلف بیان شده است ولی جزو علائم اصلی محسوب نمی‌گردد، از

جمله وجود هیپرتلوریسم (۲۳،۱۹،۱۷،۵)، چشم‌های بزرگ و برجسته (۹)، اکسی‌پوت برجسته (۱۹،۱۷،۵) و قفسه صدی باریک (۹) که در بیمار ما نیز وجود داشت.

علائمی چون وجود لارنگوما لاسی، فتق ناف، پیشانی بلند، دندان‌های کوچک، گردن بلند و جلو آمده و استرنوم کوتاه که در بیمار ما وجود داشت تا کنون در گزارشات موجود بیان نشده‌اند. اسکولیوز که در بیمار ما به صورت خفیفی مشاهده گردید، تنها در بیماران مبتلا به جابجایی کروموزوم ۲۱ گزارش شده است (۲۳). گوش‌های بیمار ما بزرگ و از نظر ظاهری تغییر شکل داشت که در گزارشات قبلی از آن ذکری به میان نیامده است.

یکی از تشخیص‌های افتراقی مهم مونوزومی ۲۱ و کروموزوم حلقوی ۲۱ (۲۱ r) می‌باشد. در این اختلال فنوتیپ بیماران شباهت زیادی با مونوزومی ۲۱ دارد. به طوری که FTT، میکروسفالی، تغییرات تکامل مغزی، تغییرات کرانیوفاسیال و هم‌چنین اکسیوت برجسته، پیشانی بلند، پل بینی پهن، گوش‌های بزرگ ولی در محل طبیعی و میکروگنثیا جزو علائم اصلی بیماری می‌باشد. اما تغییرات مفصلی به فرم آرتروگریپوزیس مشاهده نمی‌گردد. تشخیص قطعی نیازمند بررسی کروموزومی است. همراهی کروموزوم حلقوی (۲۱ r) با مونوزومی ۲۱ در گزارش‌های متعددی بیان شده است (۶). به نظر می‌رسد ابتلا به پنومونی در بیمار ما ارتباطی با بیماری زمینه‌ای نداشته باشد. زیرا که افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌های مختلف در این سندرم بیان نشده است. تنها در یک شیرخوار مبتلا به فرم کامل بیماری، علت مرگ پنومونی‌های مکرر در دنباله آسپیراسیون گزارش شده است (۹).

Summary

A Case Report of Monosomy 21

MH. Daie Parizi, MD₁; MH. Karimi Nejad, MD₂; and M. Ghorbanian Fard, MD₃

1. Professor of Pediatrics, Kerman University of Medical Sciences and Health Services, 2. Professor of Pathology and Genetics, 3. Pediatrician

Monosomy 21 is a rare chromosomal abnormality which is presented in mosaic or homogenous forms. The latter form which is very rare, is determined by intra uterin growth retardation (IUGR), failure to thrive (FTT), prominent craniofacial, skeletal deformities and different degrees of delay in psychomotor activities. We report an eight years old boy who was admitted in pediatric ward (hospital No 1 of Kerman University) with the diagnosis of pneumonia. In physical examinations he was under weight, and had short stature, widening of the nose bridge, hyperthelormism, mongloid eyes, large and abnormal ears, abnormal long neck, narrow chest, abnormal curvature of the 4th and 5th toes in both feet, and mild mental retardation. The diagnosis of monosomy 21 was suspected which was confirmed by karyotyping, as mosaic form.

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 1999; 6(2): 112-118

Key Words: Monosomy 21, Karyotyping, Chromosomal abnormality

References

1. Abeliovich D, Carmi-Rarplus M, Bar-Ziv J and Cohen MM. Monosomy 21: a possible stepwise evolution of the karyotype. *Am J Med Genet* 1979; 4(3):279-286.
2. Andes WA, Deshazo RD, Reed RJ, Harkin JC and Wang NN. Studies of lymph nodes from patients with classical hemophilia. *Blood* 1984; 64(4): 768-773.
3. Chang JJ, Liu CJ, Liu JH, Chiou TJ, Zeng CH and Chen PM. Monosomy 21 in two patients with acute nonlymphocytic leukemia. *cancer Genet Cytogenet* 1992; 61(2): 122-125.

4. Cabanillas F, Pathak S, Zander A, *et al.* Monosomy 21, partial duplication of chromosome 11 and structural abnormality of chromosome 1q 21 in a case of lymphoma developing in a trnsplant recipient. *Cancer Genet Cytogenet*1987; 24(1): 7-10.
5. Davis JG, Jenkins EC, Klinger HP, Weed RG. A child with presumptive monosomy 21 (45, XY,-21) in a family in which some members are Gq. *Cytogenet Cell Genet*1976; 17(2): 65-77.
6. Dalgleish R, Duckett DP, Woodhouse M, Shannon RS and Young ID. Apparent monosomy 21 owing to a ring 21 chromosome: Parental origin revealed by DNA analysis. *J Med Genet*1988; 25(12):851-854.
7. Dzibua P, Dziekanowska D and Hubner H. A female with monosomy 21. *HumGenet*1976; 31: 351-353.
8. Emberger JM, Rey J; Rieu D, Dossa D, Bonnet H and Jean R. Monosomy 21 with mosaicism 45,XX, 21-46, XX, 21pi. *Arch Fr Pediatr*1970; 27(10): 1069-1079.
9. Fryns JP, D' Hondt F, Goddeeris P, Vande Berghe H. Full Monomy 21: Aclinically recognizable syndrom. *HumGenet*1977; 37(2): 155-159.
10. Garzicic B, Guc-Scekic M, Pilic Radivojevic G, Ignjatovic M and Vilhar N. A case of monosomy 21. *Ann Genet* 1988; 31(4): 247-249.
11. Halloran-KH, Breg WR, Mahoney MJ:21 monosomy in a retarded female infant. *J Med Genet*1974; 11(4): 386-389.
12. Ikeuchi T, Kondo I, Sasaki M, Kaneko Y and Kodama S. Unbalanced 13q/21q translocation: a revised study of the casse previously reported as 21 monosomy. *Hum Genet*1976; 33(3): 327-330.
13. Jamehdor M, Beligere N, Kaye CI, Pruzansky S and Rosenthal I. Incomplete EEC syndrome in a patient with mosaic monosomy 21. *Cleft Palate J* 1978; 15(4): 390-397.
14. Kuliev AM, Grinberg KN, Kukhareno VP and Bogomazov EA. Monosomy 21 in a human spontaneous abortus. Morphogenetic disturbances and phenotype at the cellular level. *Hum Genet*1977; 38(2): 137-145.
15. Kaneko Y, Ikeuchi T, Sasaki M, Stakae Y and Kuwajima S. A male intant with monosomy 21. *Hum Genet* 1975; 29(1):1-7.
16. Krasikov N, takaesu N, Hassold T, Knops JF, Finley WH and Scarbrough P. Molecular and cytogenetic investigation of complex tissue-specific duplication and loss of chromosome 21 in a child with a monosomy 21 phenotype. *Am J Med Genet*1992; 43(3): 554-560.
17. Lee M, Rose D, Lazzarini A, Rajendra BR and Sciorra LJ. A low frequency mosaicism for monosomy 21 in a liveborn female. *Hum Genet*1979; 51(3): 343-347.
18. Ohama K and Kajii T. Monosomy 21 in spontaneous abortus. *Hum Genet*1972; 16(3): 267-270.
19. Pellissier MC, Philip N, Voelckel-Baeteman MA, Mattei MG and Mattei JF. Monosomy 21: a new case confirmed by insitu hybridization. *Hum Genet*1987; 75(1): 95-96.
20. Prieto-garcia F, Badia-Garrabou L, Ferrer-Calvette J: Trabllocation t(13:2)(q22:q22) in mother and monosomica 21 and partial trisomy 13 on her son. *An ESP Pediatr*1977; pp927-932.
21. Phelan MC, Morton CC, Stevenson RE, *et al.* Molecular and cytogenetic characterization of a de novo t(5p;21q) in a patient previously diagnosed as monosomy 21. *Am J Hum Genet* 1988;43(4): 511-519.
22. San-Roman C, Ferro T, Guzman M, Odriozola J. Clonal abnormalities in patients with Waldenstrom's macroglobulinemia with special reference to a burkitt-type t(8,14). *Cancer Genet Cytogenet*1985; 18(2): 155-158.
23. Viljoen DL, Speleman F, Smart R, Van-Roy N, Du-Toit J and Leroy J. Putative monosomy 21 in two patients: Clinical findings and investigation using fluorescence insitu hybridization. *Clin Genet*1992; 42(3): 105-109.